

IL DOLORE

www.fisiokinesiterapia.biz

Proprietà delle fibre dolorifiche

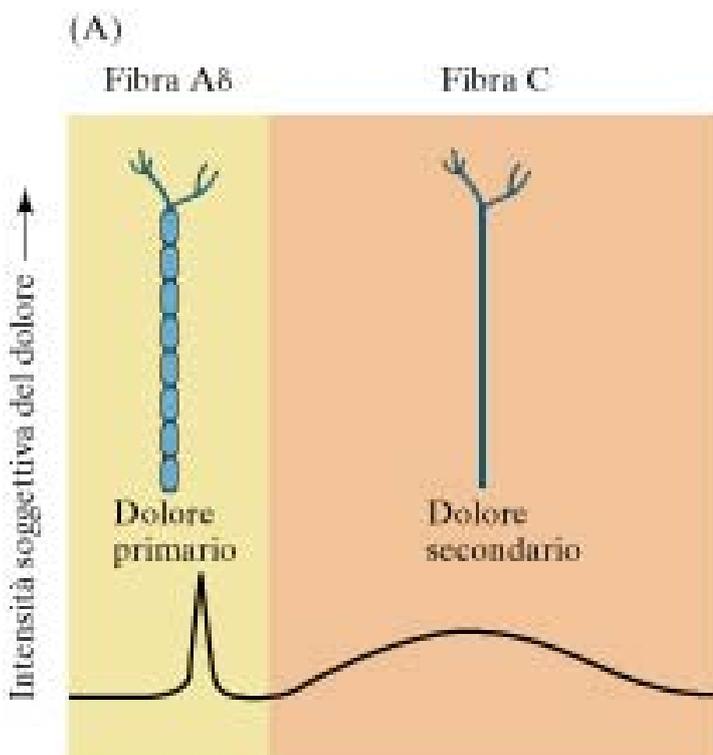
La percezione del dolore è generata da terminazioni nervose libere che costituiscono la parte sensitiva dei **nocicettori** (**recettori del dolore**)

Gli assoni che trasportano l'informazione dolorifica sono di tipo:

Aδ	mielinati	v = 20 m/s
C	non mielinati	v = 2 m/s

Esistono **tre classi** principali di nocicettori:

- nocicettori **A δ** meccanici
- nocicettori **A δ** meccano-termici
- nocicettori **C** polimodali (rispondono a stimoli termici, meccanici e chimici)

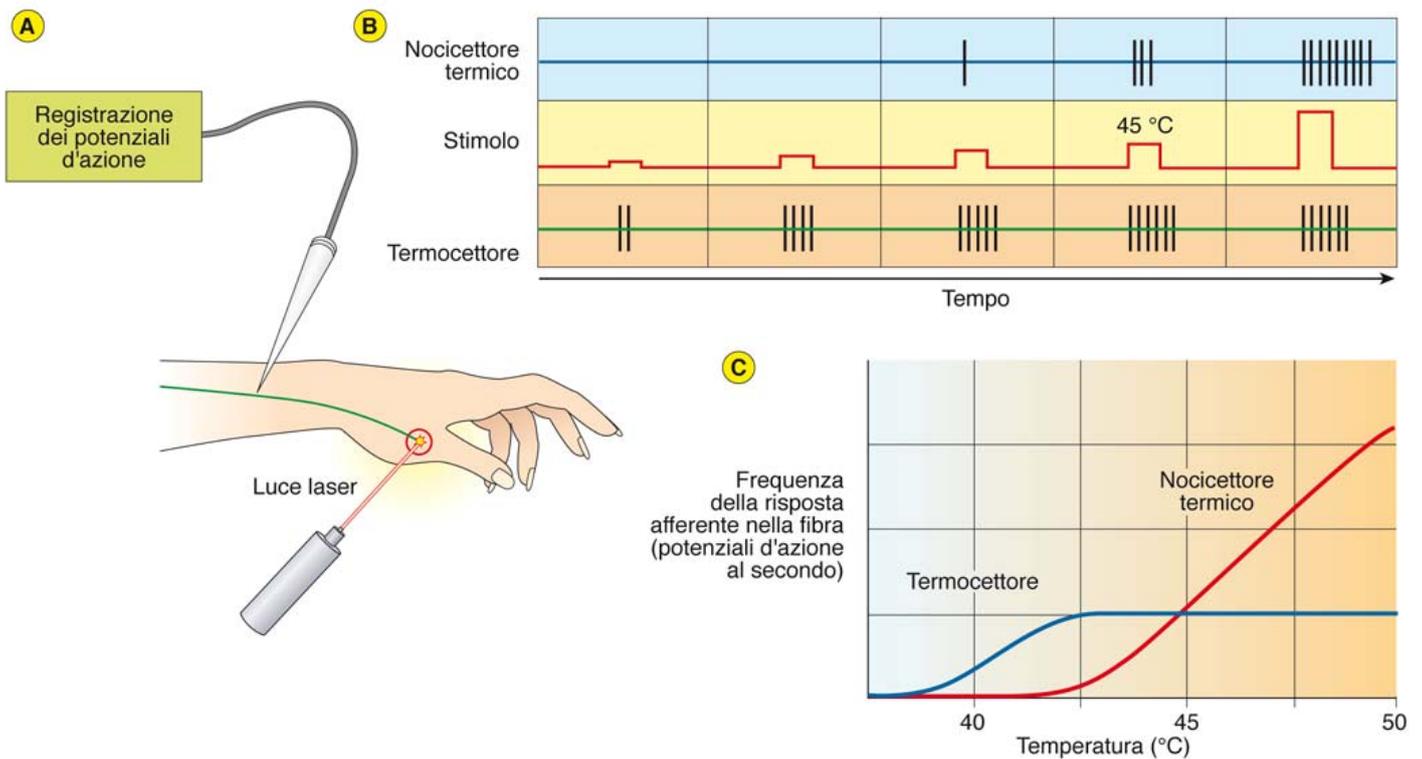


Possono essere separate due classi di percezioni dolorifiche:

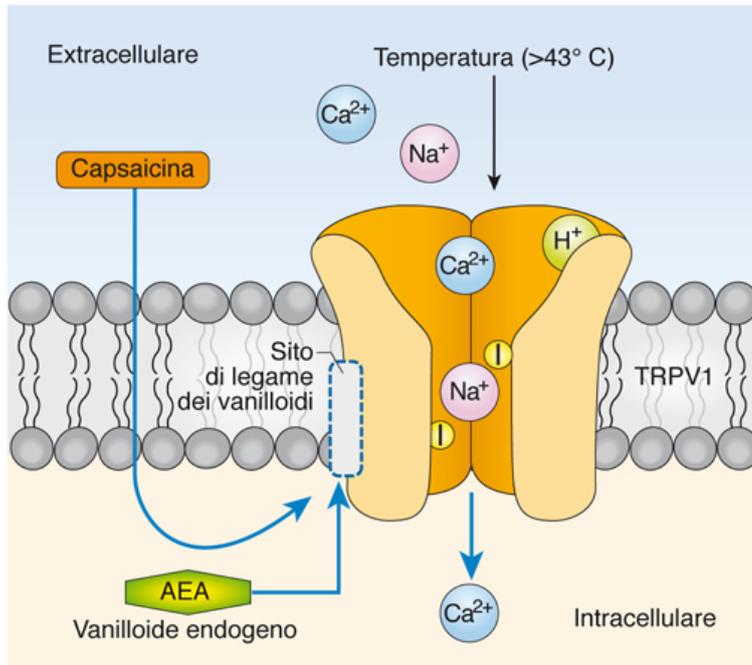
- una prima percezione di dolore breve ed intensa propagata attraverso fibre A δ .
- una seconda percezione più ritardata e prolungata, propagata attraverso fibre C.

La nocicezione è distinta da altri stimoli sensoriali

- La nocicezione è percepita da neuroni specializzati (distinti dai recettori sensibili a stimoli meccanici o termici)
- Non deriva dalla sovrastimolazione di recettori che rispondono a stimoli meccanici o termici



I canali TRPV (Transient Receptor Potential)

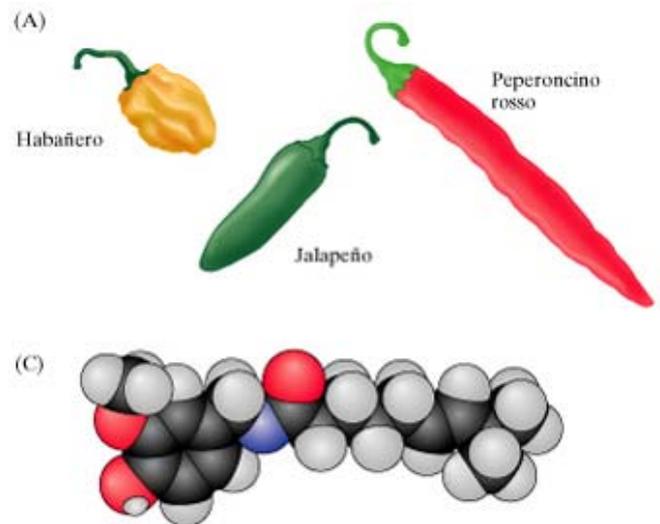
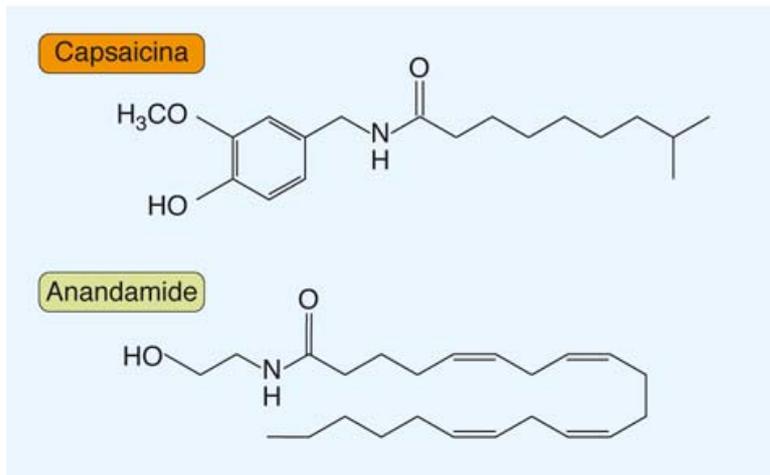


- Sono i canali maggiormente coinvolti nella trasduzione del dolore
- Espresi nelle terminazioni nei termocettori del caldo e del freddo e nelle fibre C e A δ dei nocicettori
- Composti da 4 subunità che contengono 6 segmenti transmembranalari (*STM*)
- Strutturalmente assomigliano ai canali del K⁺

- I TRPV1 sono canali permeabili a Na⁺/Ca²⁺ e attivati dalla *capsaicina*
- Quando sono attivati (aperti) causano depolarizzazioni e generano potenziali graduati
- Generano treni di potenziali d'azione che si propagano lungo le fibre sensoriali afferenti (C e A δ)
- La soglia di attivazione è modulata da:
 - ioni H⁺ (acidi) che agiscono esternamente
 - *anandamide (AEA)* che agisce intracellularmente

- L'*AEA* e i suoi derivati (*endovanilloidi*) sono sostanze endogene prodotte del metabolismo dei lipidi.
- Sono rilasciate dai tessuti periferici in risposta ad un danno tissutale
- La struttura chimica è simile a quella della *capsaicina*

La capsaicina



- La **capsaicina** è l'ingrediente che conferisce le proprietà urenti del peperoncino
- Attiva il canale **TRPV1** permeabile a Na^+ e Ca^{2+} (depolarizza)
- E' un irritante della mucosa della cavità orale e causa iperalgesia se iniettato nella pelle.

Applicazioni in Farmacia

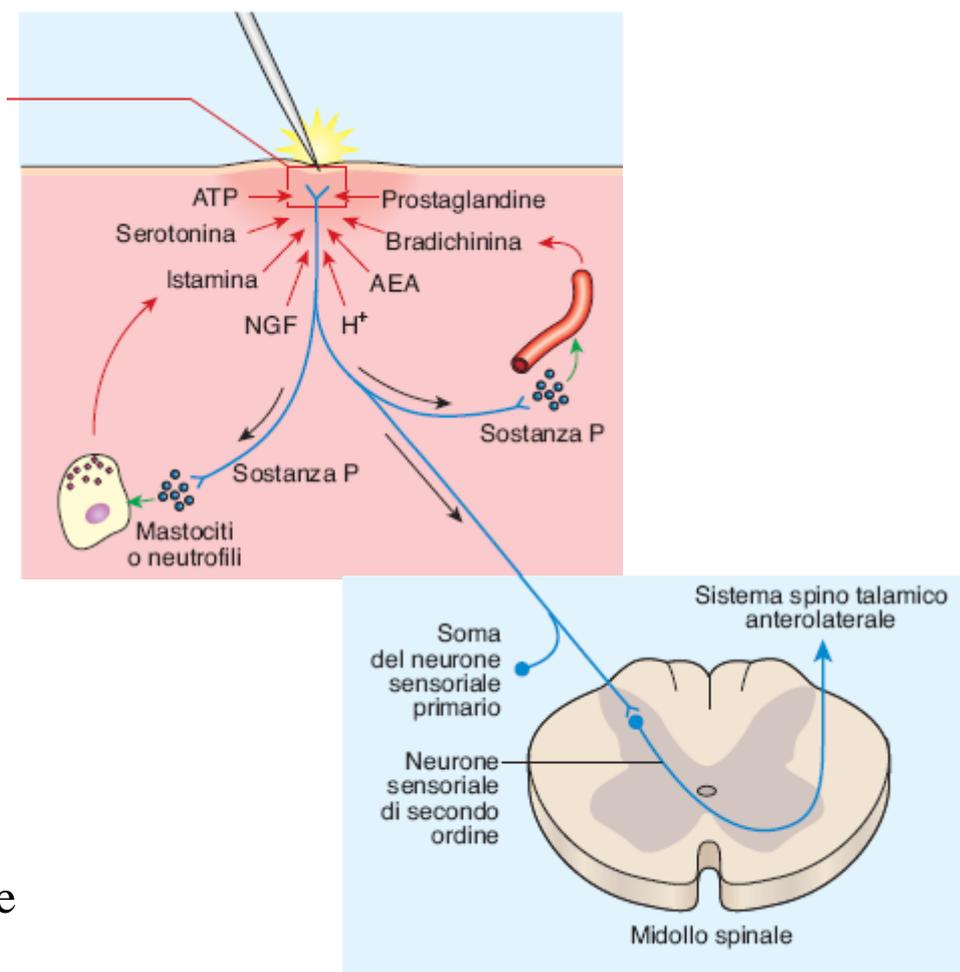
- Ripetute applicazioni di **capsaicina** desensitizzano le fibre dolorifiche e riducono il rilascio di sostanza P da fibre periferiche e centrali.
- E' usata nella clinica come analgesico e anti-infiammatorio
- Applicata topicamente come crema, allevia il dolore di artriti, neuralgie post-erpetiche (*Herpes zoster*) e neuralgie del trigemino.

L'iperalgesia e la sensitizzazione dei nocicettori

L'**iperalgesia** è un quadro clinico di aumentata percezione del dolore causato dal rilascio locale di sostanze quali la:

- bradichinina
- prostaglandine
- 5-HT
- H⁺ e K⁺
- sostanza P (istamina)
- NGF

Potenziano la sensibilità delle terminazioni nocicettive



Riflesso assonico

In presenza di uno stimolo nocicettivo, la stimolazione delle terminazioni nocicettive causa liberazione di:

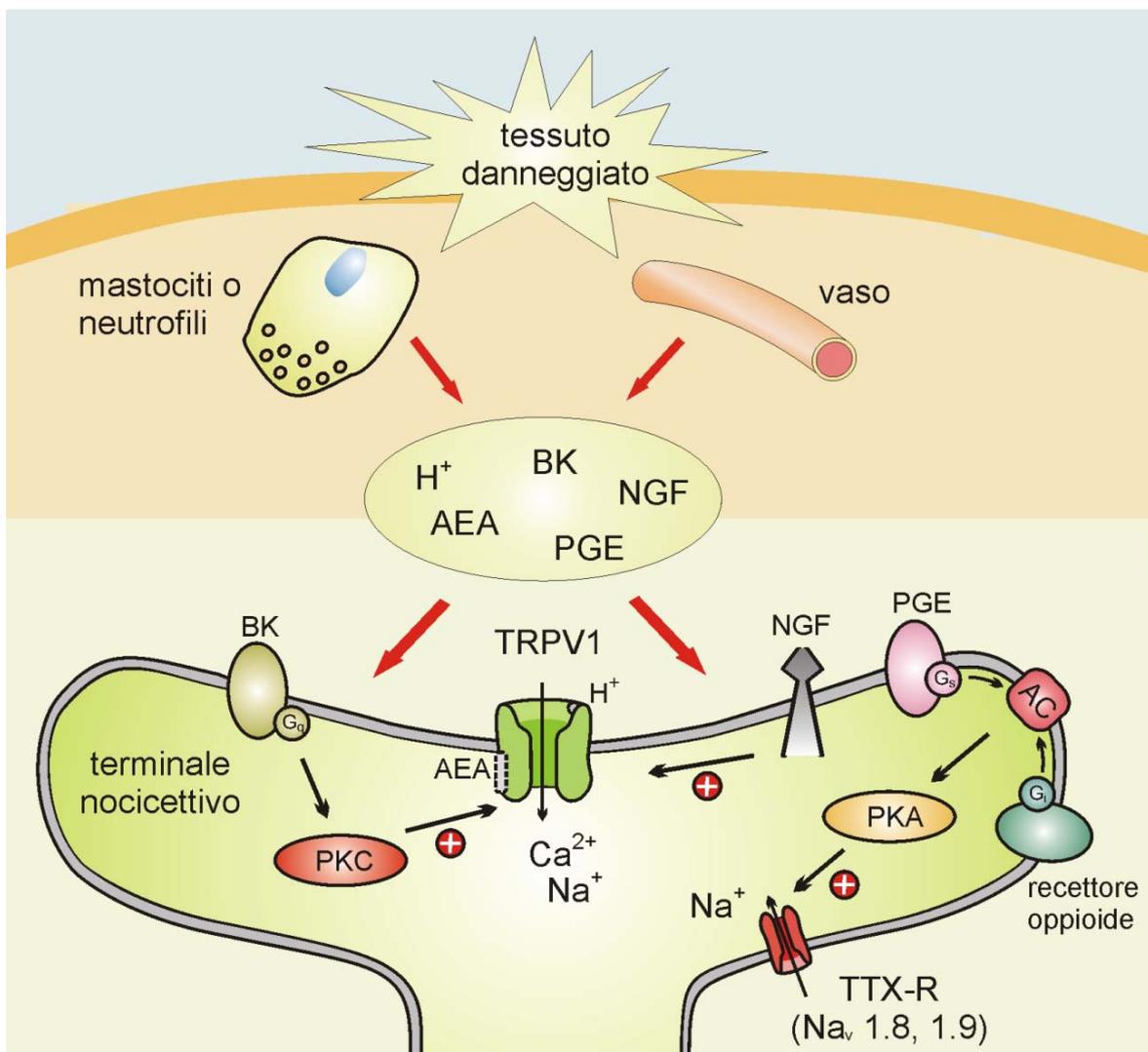
sostanza P

vasodilatazione

arrossamento, aumento della temperatura

Ruolo dei canali TRPV1 e Na⁺ TTX-resistenti nell'iperalgisia

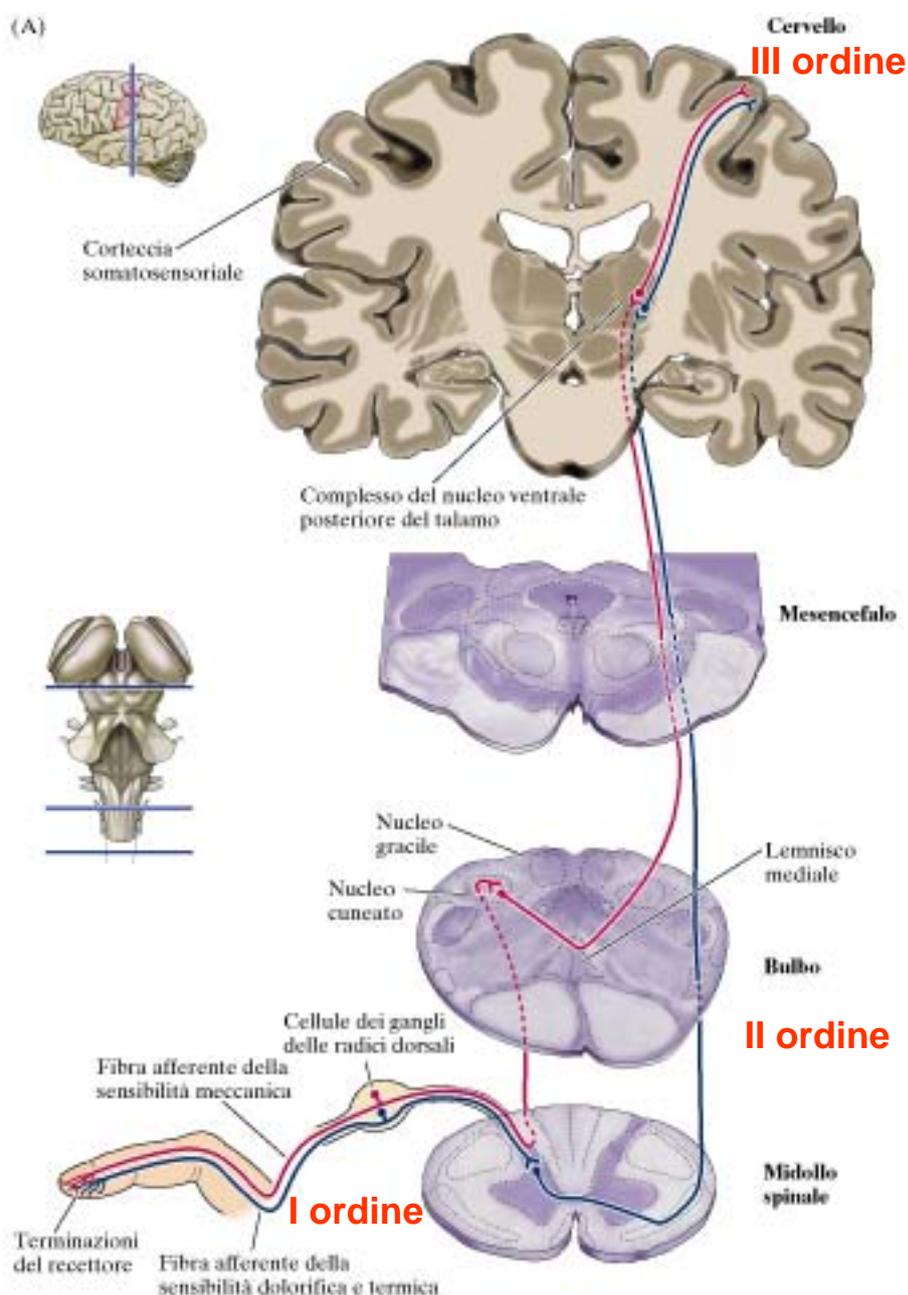
- Alla base dell'iperalgisia c'è un'up-regolazione dei TRPV1, canali del Na⁺-TTX resistenti e canali del Ca²⁺ T (a bassa soglia)
- L'NGF e la BK up-regolano i TRPV1 attraverso la PKC
- Le PGE up-regolano i canali del Na⁺ attraverso l'adenilato ciclasi e la via del cAMP/PKA. Meccanismo opposto mediato da oppiacei e cannabinoidi (CB₁ e CB₂)
- Diminuisce la soglia di attivazione dei potenziali d'azione nocicettivi



LE VIE ASCENDENTI DEL DOLORE

Le vie ascendenti spino-talamiche delle informazioni dolorifiche e termiche

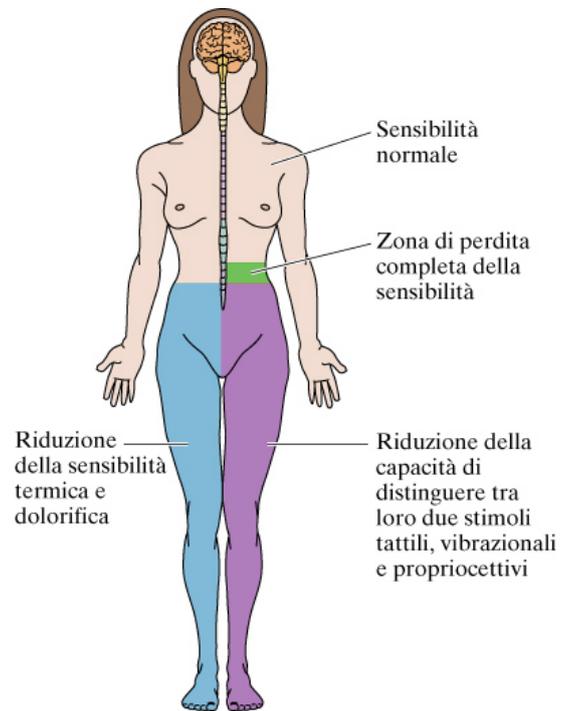
- Il dolore è trasmesso a livello somatosensoriale attraverso tre ordini di neuroni
- Neuroni del **I ordine** trasportano il segnale dalla zona sensitiva alle corna dorsali del m. spinale
- Neuroni del **II ordine** trasportano il segnale dalle c.dorsali del m. spinale ai nuclei talamici
- Neuroni del **III ordine** collegano i n. talamici alla corteccia sensoriale



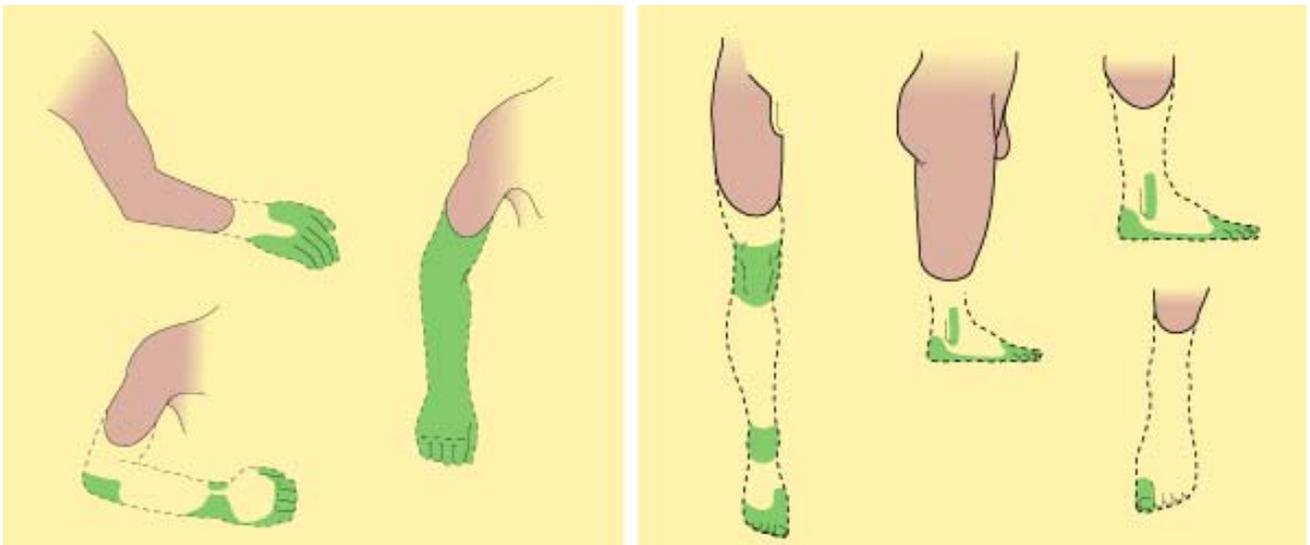
- I neuroni del I, II e III ordine *sono distinti* per le vie meccanosensoriali e le vie nocicettive e termiche

Perdita dissociata della sensibilità

- Le vie della sensibilità dolorifica e termica incrociano il midollo a livello del piano mediale
- Le vie della sensibilità tattile (pressione, vibrazioni) e propriocettiva ascendono in senso ipsilaterale (dallo stesso lato)

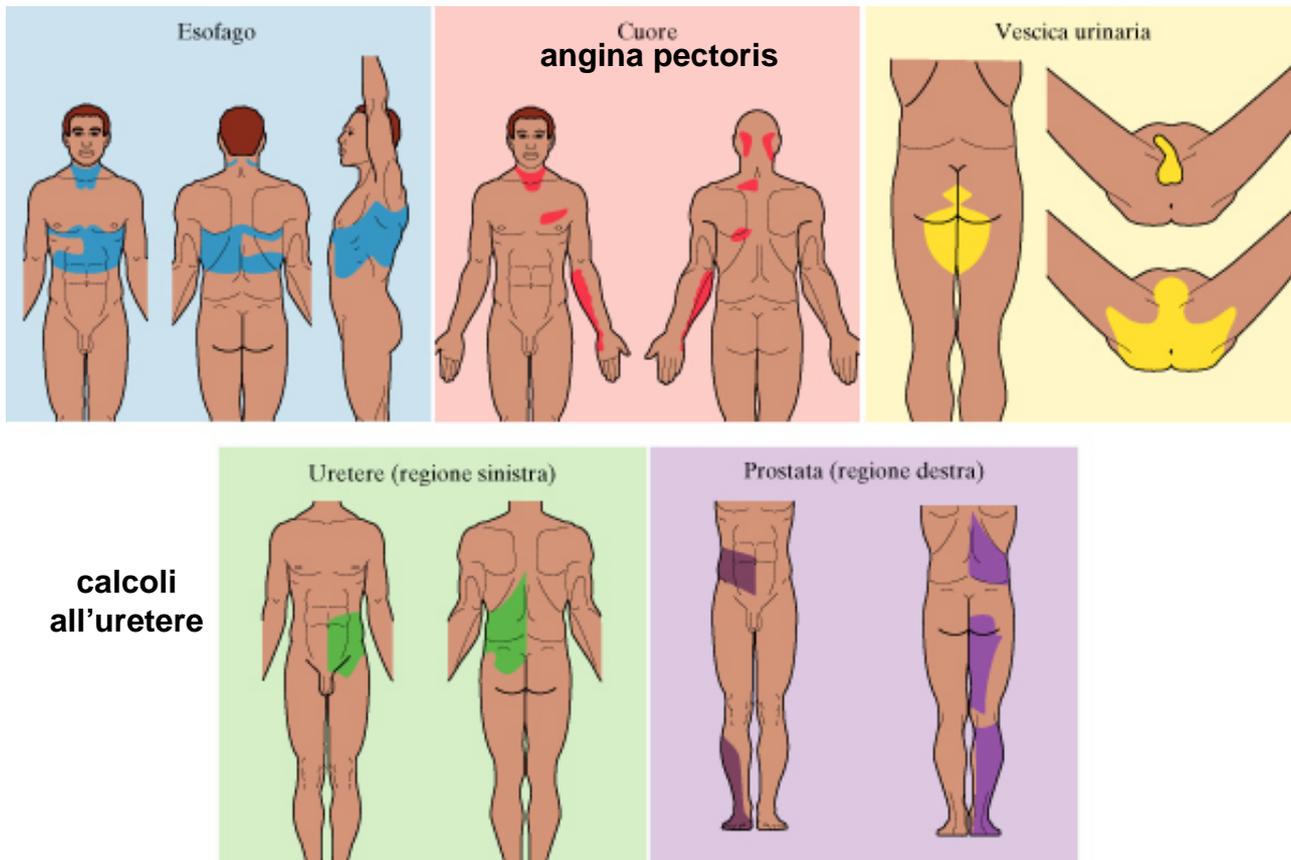


Il dolore "fantasma" e il dolore "neuropatico"

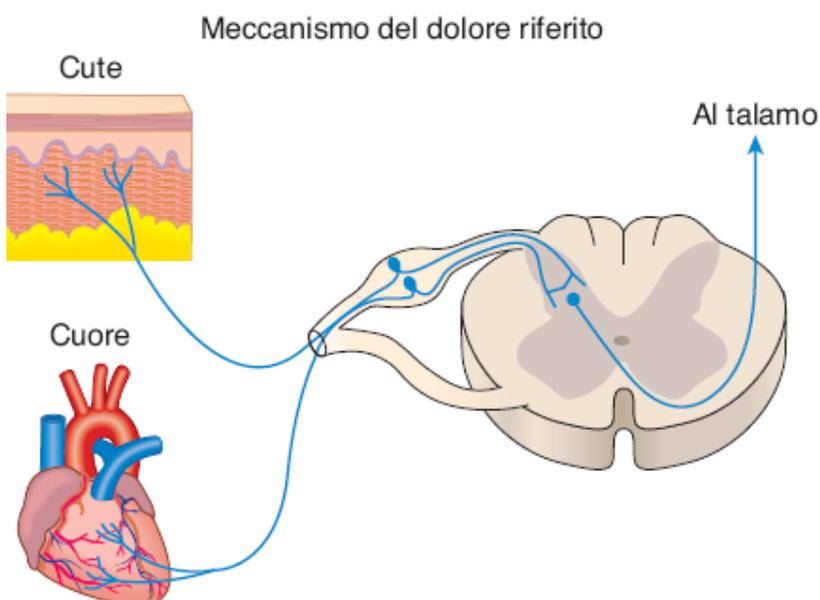


- il dolore è percepito anche in parti del corpo mancanti (arti fantasma)
- il dolore di origine "neuropatica" persiste in assenza di un vero e proprio stato patologico ("dolore sbagliato")
- sovrastimolazione delle vie dolorifiche (nevralgia post-erpetica, distrofia simpatica riflessa)

Il dolore riferito



- Il dolore di origine cutanea è generalmente ben localizzato mentre quello di origine viscerale (o muscolare) è scarsamente localizzato.
- E' erroneamente percepito in zone periferiche (**dolore riferito**).



Spiegazione:

- A livello delle corna dorsali, le vie sensoriali cutanee e viscerali contattano neuroni spino-talamici comuni
- L'area somatosensoriale che percepisce lo stimolo dolorifico viscerale lo associa erroneamente alla regione cutanea corrispondente

**MODULAZIONE DEL DOLORE :
LE VIE DISCENDENTI**

Le vie discendenti modulano le vie ascendenti del dolore

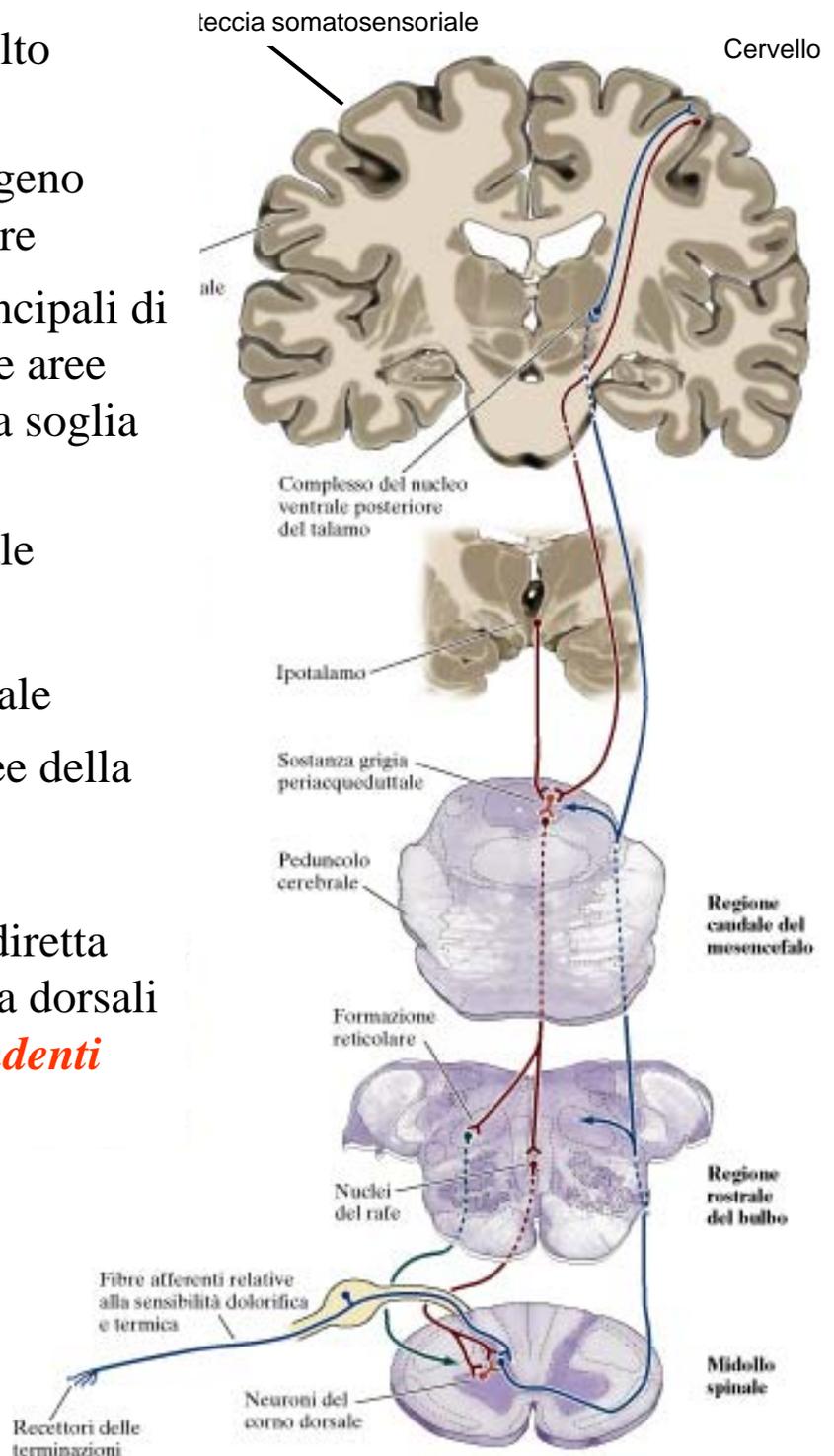
- La reazione al dolore è molto soggettiva
- Il sistema analgesico endogeno permette di modulare il dolore
- Esistono quattro livelli principali di controllo del dolore e diverse aree che, se stimolate, riducono la soglia del dolore (**vie discendenti**):

- 1) Corteccia somatosensoriale
- 2) Ipotalamo e amigdala
- 3) Area grigia periacqueduttale
- 4) Nucleo del rafe e altre aree della regione rostrale del bulbo

- Terminano in una azione diretta sugli interneuroni delle corna dorsali da cui originano le **vie ascendenti dolorifiche** del II ordine

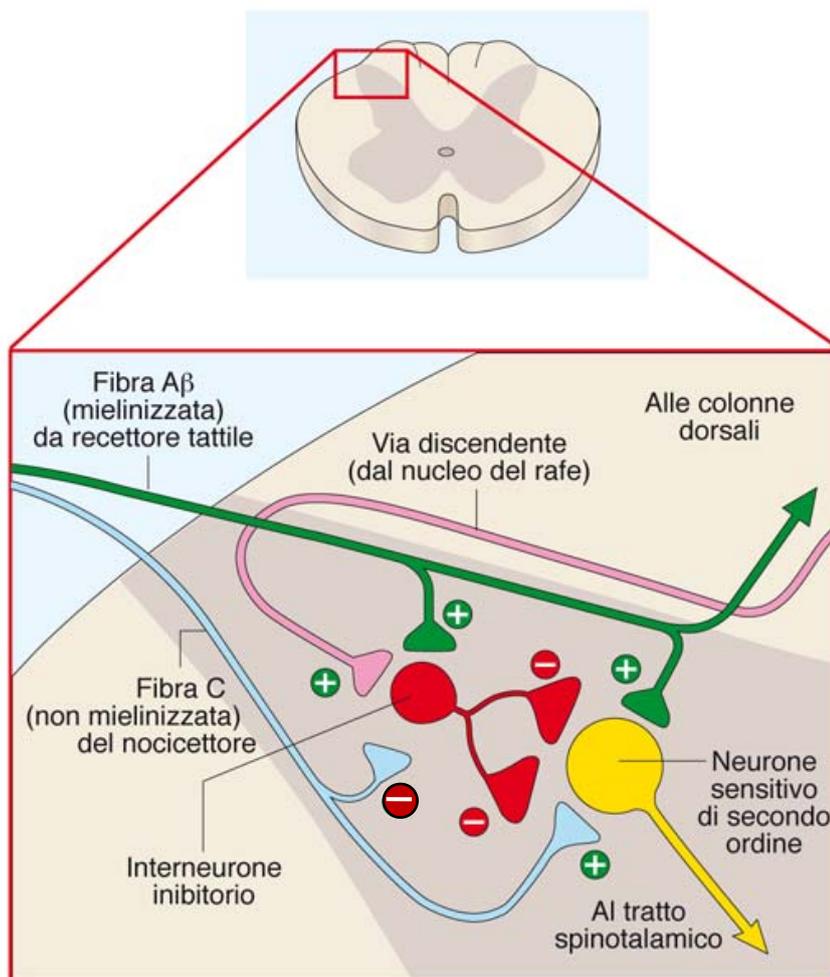
- L'azione è mediata da **oppiacei endogeni: endorfine** ed **encefaline**

- Sono gli analgesici più potenti e più comunemente usati nella terapia del dolore



La "gate del dolore"

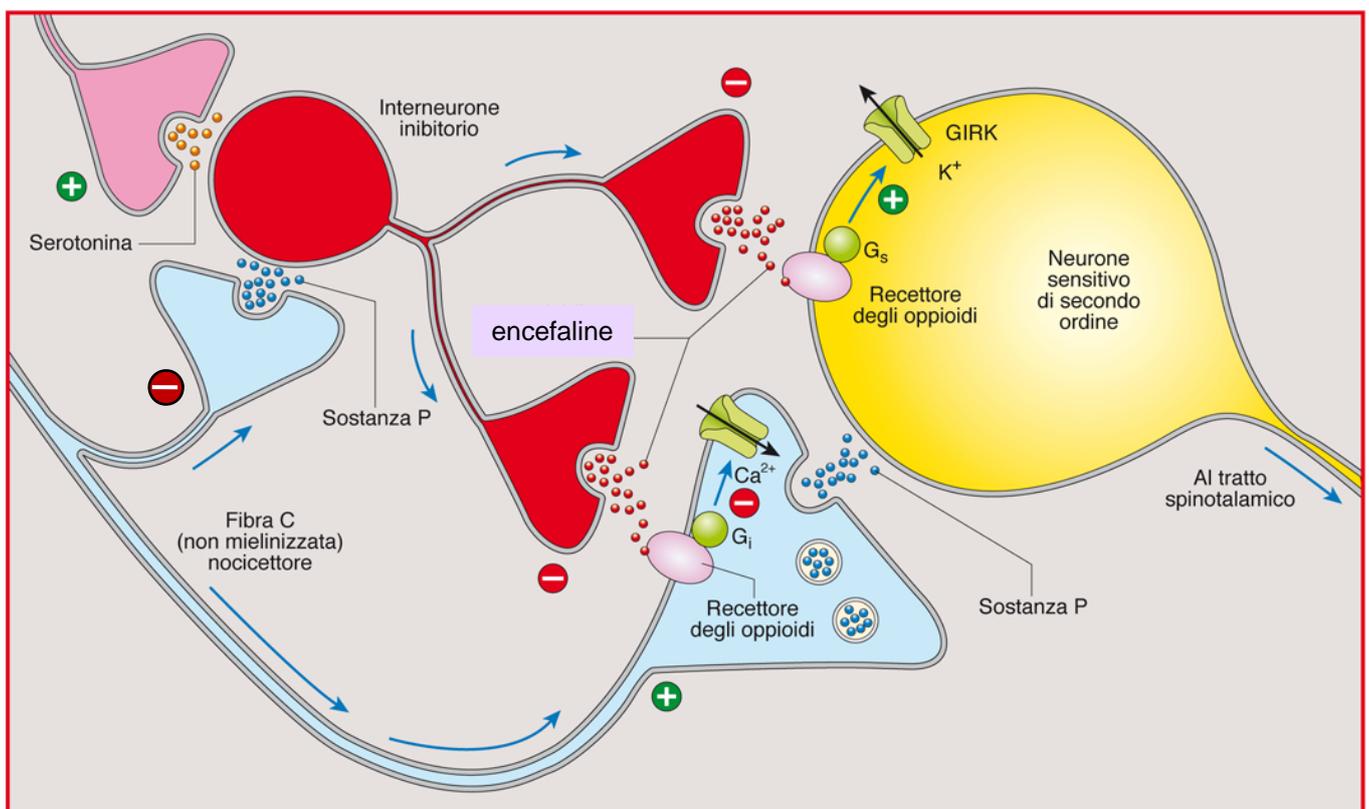
- E' un'area localizzata nella sostanza gelatinosa di Rolando nelle corna dorsali. Controlla gli stimoli dolorifici attraverso le vie ascendenti (fascio spino-talamico).
- Le **fibre C** dolorifiche formano sinapsi con i neuroni della via spino-talamica. Questa via è **inibita pre- e post-sinapticamente** dagli oppiacei endogeni (encefaline) rilasciati dagli interneuroni inibitori



- la stimolazione dell'interneurone inibitorio può avvenire attraverso la stimolazione delle vie sensitive tattili (**fibra A β**) attivate da uno stimolo tattile (**massaggio**)
- oppure attraverso l'attivazione delle vie discendenti del nucleo del rafe che contattano gli interneuroni inibitori della **"gate del dolore"**

Gli oppiacei rilasciati dagli interneuroni inibitori hanno una doppia azione:

- 1 - bloccano il rilascio di sostanza P dalla terminazione nocicettiva inibendo i canali del Ca^{2+} presinaptici (N, P/Q) (*inibizione pre-sinaptica*)
- 2 - riducono l'eccitabilità del neurone spino-talamico dolorifico, aprendo canali del K^+ GIRK (*inibizione post-sinaptica*)



**Stimoli nocicettivi aprono la "gate",
stimoli non-nocicettivi (analgesici) la chiudono**

Terapie analgesiche basate sulla teoria della "gate del dolore"

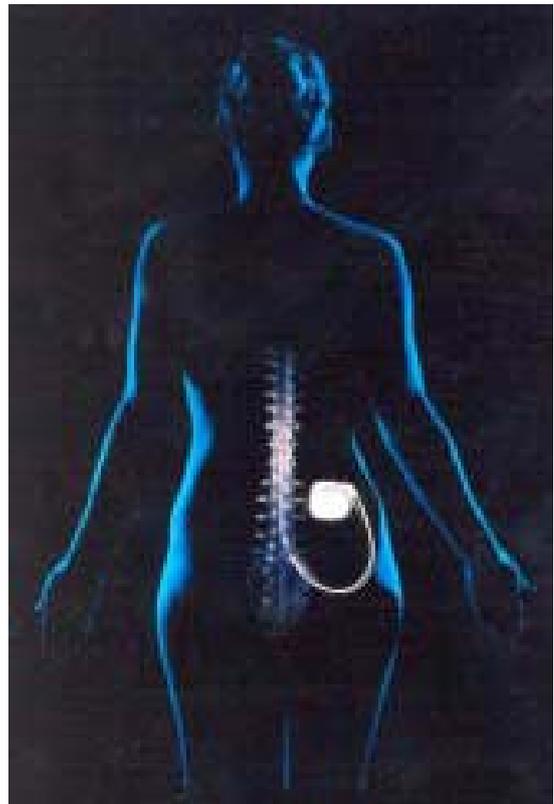
Su questi effetti si basa l'azione terapeutica del:

- Massaggio cutaneo
- Stimolazione elettrica transcutanea (TENS)
- Stimolazione elettrica spinale (Spinal Cord Stimulation)
- Agopuntura
- Applicazioni *in situ* di bloccanti (ziconotide, TTX)

La "spinal cord stimulation"



L'apparato:
elettrodi, stimolatore e telecomando



Posizionamento dopo l'intervento
chirurgico

Assuefazione, dipendenza e astinenza da oppiacei

- L'azione analgesica degli oppiacei è associata anche ad una sensazione generale di euforia (azione stupefacente) e induce sonno.
- I principi attivi dell'oppio (morfina e suoi derivati) inducono gli stessi effetti analgesici degli "*oppioidi endogeni*": encefaline ed endorfine.
- Meccanismo d'azione complesso e ancora sconosciuto
- L'uso prolungato causa *assuefazione* (*dosi crescenti per indurre gli stessi effetti*) e *dipendenza* (*uso continuo*) e in caso di *astinenza* produce effetti dolorosi intensi

Esempio:

